

-----  
DIALOG(R)File 351: Derwent WPI

(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0006618191

WPI Acc no: 1993-304482/

XRAM Acc no: C1993-135529

**Aerosol pressurised gas pack - comprises polyoxyethylene glyceryl oleate as suspension stabiliser**

Patent Assignee: ASTA MEDICA AG (ASTA); ASTA PHARM CO LTD (ASTA)

Inventor: CADORIN G; ENGEL J; HETTCHE H; MUCKEMSCHNABEL R;  
MUCKENSCHNABEL R; MUCKENSFCHNABEL R

Patent Family: 35 patents, 45 countries

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
DE 4230876	A1	19930923	DE 4230876	A	19920916	199339	B
WO 1993018746	A1	19930930	WO 1993EP496	A	19930304	199340	E
ZA 199301907	A	19931229	ZA 19931907	A	19930317	199405	E
AU 199337459	A	19931021	AU 199337459	A	19930304	199407	E
NO 199403305	A	19940907	WO 1993EP496	A	19930304	199442	E
			NO 19943305	A	19940907		
FI 199404257	A	19940914	WO 1993EP496	A	19930304	199443	E
			FI 19944257	A	19940914		
EP 630229	A1	19941228	EP 1993906483	A	19930304	199505	E
			WO 1993EP496	A	19930304		
TW 238334	A	19950111	TW 1993102062	A	19930318	199512	E
SK 199203858	A3	19950412	CS 19923858	A	19921223	199524	E
US 5415853	A	19950516	US 199333789	A	19930317	199525	E
HU 68223	T	19950628	WO 1993EP496	A	19930304	199532	E
			HU 19942671	A	19930304		
JP 7508506	W	19950921	JP 1993516201	A	19930304	199546	E
			WO 1993EP496	A	19930304		
AU 664080	B	19951102	AU 199337459	A	19930304	199551	E
CZ 199203858	A3	19970115	CS 19923858	A	19921223	199709	E
CN 1080846	A	19940119	CN 1993104061	A	19930316	199712	E
EP 630229	B1	19970723	EP 1993906483	A	19930304	199734	E
			WO 1993EP496	A	19930304		
DE 59306978	G	19970828	DE 59306978	A	19930304	199740	E
			EP 1993906483	A	19930304		
			WO 1993EP496	A	19930304		
IL 105062	A	19970930	IL 105062	A	19930316	199746	E
ES 2105233	T3	19971016	EP 1993906483	A	19930304	199748	E
BR 199306089	A	19971118	BR 19936089	A	19930304	199802	E
			WO 1993EP496	A	19930304		
HU 214914	B	19980728	WO 1993EP496	A	19930304	199842	E
			HU 19942671	A	19930304		
RU 2106862	C1	19980320	WO 1993EP496	A	19930304	199844	E
			RU 199441703	A	19940915		

CZ 285135	B6	19990512	CS 19923858	A	19921223	199925	E
SK 279953	B6	19990611	CS 19923858	A	19921223	199930	E
NO 307282	B1	20000313	WO 1993EP496	A	19930304	200020	E
			NO 19943305	A	19940907		
CN 1259342	A	20000712	CN 1993104061	A	19930316	200054	E
			CN 1999124841	A	19930316		
CN 1259343	A	20000712	CN 1993104061	A	19930316	200054	E
			CN 1999124842	A	19930316		
KR 255261	B1	20000801	WO 1993EP496	A	19930304	200131	E
			KR 1994703219	A	19940915		
MX 198136	B	20000818	MX 19931450	A	19930316	200216	E
CA 2129855	C	20020528	CA 2129855	A	19930304	200249	E
			WO 1993EP496	A	19930304		
FI 109875	B1	20021031	WO 1993EP496	A	19930304	200280	E
			FI 19944257	A	19940914		
JP 3380242	B2	20030224	JP 1993516201	A	19930304	200317	E
			WO 1993EP496	A	19930304		
CN 1069191	C	20010808	CN 1993104061	A	19930316	200504	E
CN 1085525	C	20020529	CN 1999124841	A	19991119	200523	E
CN 1085526	C	20020529	CN 1999124842	A	19991119	200523	E

Priority Applications (no., kind, date): DE 4230876 A 19920916; DE 4208505 A 19920317; DE 4215188 A 19920508

**Patent Details**

<b>Patent Number</b>	<b>Kind</b>	<b>Lan</b>	<b>Pgs</b>	<b>Draw</b>	<b>Filing Notes</b>	
DE 4230876	A1	DE	6	0		
WO 1993018746	A1	DE	26	0		
National Designated States, Original	AU BB BG BR CA FI HU JP KP KR LK MG MN MW NO NZ PL RO RU SD UA					
Regional Designated States, Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL OA PT SE					
ZA 199301907	A	EN	17			
AU 199337459	A	EN			Based on OPI patent	WO 1993018746
NO 199403305	A	NO			PCT Application	WO 1993EP496
FI 199404257	A	FI			PCT Application	WO 1993EP496
EP 630229	A1	DE			PCT Application	WO 1993EP496
					Based on OPI patent	WO 1993018746
Regional Designated States, Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
TW 238334	A	ZH				
US 5415853	A	EN	5	0		
HU 68223	T	HU			PCT Application	WO 1993EP496
					Based on OPI patent	WO 1993018746
JP 7508506	W	JA	7	0	PCT Application	WO 1993EP496
					Based on OPI patent	WO 1993018746
AU 664080	B	EN			Previously issued patent	AU 9337459
					Based on OPI patent	WO 1993018746
EP 630229	B1	DE	19	0	PCT Application	WO 1993EP496
					Based on OPI patent	WO 1993018746

Regional Designated States, Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE									
DE 59306978	G	DE							Application	EP 1993906483
									PCT Application	WO 1993EP496
									Based on OPI patent	EP 630229
									Based on OPI patent	WO 1993018746
IL 105062	A	EN								
ES 2105233	T3	ES							Application	EP 1993906483
									Based on OPI patent	EP 630229
BR 199306089	A	PT							PCT Application	WO 1993EP496
									Based on OPI patent	WO 1993018746
HU 214914	B	HU							PCT Application	WO 1993EP496
									Previously issued patent	HU 68223
									Based on OPI patent	WO 1993018746
RU 2106862	C1	RU							PCT Application	WO 1993EP496
CZ 285135	B6	CS							Previously issued patent	CZ 9203858
SK 279953	B6	SK							Previously issued patent	SK 9203858
NO 307282	B1	NO							PCT Application	WO 1993EP496
									Previously issued patent	NO 9403305
CN 1259342	A	ZH							Division of application	CN 1993104061
CN 1259343	A	ZH							Division of application	CN 1993104061
KR 255261	B1	KO							PCT Application	WO 1993EP496
CA 2129855	C	EN							PCT Application	WO 1993EP496
									Based on OPI patent	WO 1993018746
FI 109875	B1	FI							PCT Application	WO 1993EP496
									Previously issued patent	FI 9404257
JP 3380242	B2	JA	8						PCT Application	WO 1993EP496
									Previously issued patent	JP 07508506
									Based on OPI patent	WO 1993018746

#### Alerting Abstract DE A1

Aerosol-pressurised gas pack for inhalative admin. of biologically active substances comprises polyoxyethylene-25-glyceryl-trioleate (I), polyoxymethylene-30-glyceryl-

monooleate (II) or polyoxyethylene-20-glycerol-monooleate (III) as a suspension stabiliser; n = 30 in (II) or 20 in (III).

USE/ADVANTAGE - The packs are useful in treatment of respiratory disorders and are safe and simple to use.

#### **Equivalent Alerting Abstract US A**

An aerosol compressed gas package comprises an aerosol container containing a propellant with a biologically-active substance dispersed in it, where the propellant contains polyoxyethylene-25-glycerol trioleate, polyoxyethylene-30-glycerol monooleate, or polyoxyethylene-20-glycerol monooleate as suspension stabiliser and/or valve lubricant. Pref. propellant comprises TG227 and/or TG134 alpha.

USE - For bronchial asthma prophylaxis or treatment of acute asthma attacks, or as a nasal or mouth spray.

#### **Original Publication Data by Authority**

##### **Original Abstracts:**

Described are aerosol pressurized gas packagings with new suspension stabilizers.

Aerosol compressed gas packages containing a member of the group consisting of polyoxyethylene-25-glycerol trioleate, polyoxyethylene-30-glycerol monooleate and polyoxyethylene-20-glycerol monooleate as suspension stabilizer and/or valve lubricant. These materials are especially useful when the package contains TG 227 or TG 134a as the propellant.

Es werden Aerosol-Druckgaspackungen mit neuen Suspensionsstabilisatoren beschrieben.

Described are aerosol pressurized gas packagings with new suspension stabilizers.

Basic Derwent Week: 199339



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :  A61K 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/18746 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. September 1993 (30.09.93)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00496</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. März 1993 (04.03.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 08 505.5 17. März 1992 (17.03.92) DE P 42 15 188.0 8. Mai 1992 (08.05.92) DE P 42 30 876.3 16. September 1992 (16.09.92) DE</p> <p>(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Weismüllerstrasse 45, D-6000 Frankfurt (Main) 1 (DE).</p> <p>(72) Erfinder: HETTICHE, Helmut ; Martinstrasse 23, D-6057 Dietzenbach (DE). ENGEL, Jürgen ; Erlenweg 3, D- 8755 Alzenau (DE). MUCKENSCHNABEL, Reinhard ; Am Weissen Turm 33, D-6000 Frankfurt (Main) 60 (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(54) Title: PRESSURIZED GAS PACKAGINGS USING POLYOXYETHYLENE GLYCERYL-OBATES</p> <p>(54) Bezeichnung: DRUCKGASPACKUNGEN UNTER VERWENDUNG VON POLYOXYETHYLEN-GLYCERYL- OLEATEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Described are aerosol pressurized gas packagings with new suspension stabilizers.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es werden Aerosol-Druckgaspackungen mit neuen Suspensionsstabilisatoren beschrieben.</p> <p style="text-align: center;">BEST AVAILABLE COPY</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CC	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				



## Druckgaspackungen unter Verwendung von Polyoxyethylen-glyceryl-oleaten

### Beschreibung

Aerosol-Druckgaspackungen werden seit vielen Jahren für die unterschiedlichsten Zwecke verwendet. Unter Aerosol-Druckgaspackungen versteht man druckfeste Behältnisse, aus denen eine unter Druck stehende Mischung aus verflüssigtem Treibgas und Wirkstoff durch Betätigung eines Ventils freigesetzt wird. Druckgaspackungen sind beispielsweise in Sucker, Fuchs und Speiser (Herausgeber), Pharmazeutische Technologie, Thieme, Stuttgart, 1991, S. 673 - 688 beschrieben, weiter werden Aerosole und Druckgaspackungen in List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1985, S. 8 - 18 und in Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, VCh, Weinheim, 1987 auf den Seiten 427 - 436 beschrieben. Weiter wird diese populäre Darreichungsform von Thoma, Aerosole, Selbstverlag, Frankfurt am Main, 1979 ausführlich erläutert. Im medizinischen Bereich werden sie vorteilhaft dann eingesetzt, wenn Wirkstoffe direkt in die Lunge transportiert und dort deponiert werden sollen. Der Vorteil der Aerosol-Druckgaspackungen besteht darin, daß bei ihrer Verwendung eine Wolke feinstzerteilter Partikel entsteht, die vom Patienten eingeatmet werden kann. In der Folge kommt es zu einem

raschen Wirkungseintritt am Wirkort Lunge, was für die Therapie beispielsweise des Asthma bronchiale von entscheidender Wichtigkeit ist. Auf der anderen Seite kann bei der Prävention von Asthmaanfällen durch prophylaktisch wirksame Substanzen bei derartig lokaler Applikation direkt in die Lunge die Dosierung niedrig gehalten werden. Damit ist das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen minimiert im Vergleich zur Applikation über den Magen/Darm-Trakt.

Aerosol-Druckgaspackungen haben daher eine weite Verbreitung in der Therapie von Atemwegserkrankungen gefunden. Sie sind einfach, sicher und preiswert. Mögliche Probleme bei der Koordination von Atemzug des Patienten und Auslösung eines Aerosolstoßes können entweder durch zwischen Aerosolpackung und Mund des Patienten eingeschobene Expansionskammern ("Spacer") oder durch spezielle Konstruktionen der Inhalatoren vermieden werden, bei denen der Einatemzug des Patienten den Aerosolstoß auslöst.

Neben der inhalativen Anwendung zur Prophylaxe von Asthma bronchiale und zur Therapie des akuten Asthmaanfalls kann die erfindungsgemäße Formulierung auch als Nasenspray und zur Anwendung als Mundspray (linguale und bukkale Applikation) gelangen.

Als Treibmittel für Dosieraerosole setzte man bisher FCKW ein (fluorierte chlorierte Kohlenwasserstoffe). Verwendbar als Treibmittel sind zum Beispiel folgende fluorierte chlorierte Kohlenwasserstoffe und Kohlenwasserstoffe: Pentan, n-Butan, iso-Butan, TG 11, TG 12, TG 21, TG 22, TG 23, TG 113, TG 114, TG 115, TG 142b und TG C 318.

Die Typenbezeichnung der fluorierten Chlorkohlenwasserstoffe leitet sich aus folgendem Schlüsselssystem ab:

Zahl in Einerstelle = Anzahl Fluoratome  
(F)  
Zahl in Zehnerstelle minus 1 = Anzahl Wasserstoff-  
atome (H)  
Zahl in Hunderterstelle plus 1 = Anzahl Kohlenstoff-  
atome (C)  
Zahl der noch freien Valenzen = Anzahl Chloratome  
(Cl)

Seit Aufstellung der Ozontheorie (Abbau des stratosphärischen Ozons durch FCKW und andere chlorhaltige organische Verbindungen) sucht man als Treibmittel geeignete Flüssiggase, die weder brennbar, noch in der Lage sind, Ozon abzubauen und außerdem nicht gesundheitsschädlich sind.

Seit einiger Zeit arbeitet man mit nichtchlorierten Fluorkohlenwasserstoffen wie beispielsweise 1,1,1,2-Tetrafluorethan (TG 134a) oder 2H-Heptafluorpropan (TG 227).

Außer TG 134a und TG 227 wäre noch TG 152a (Difluorethan,  $\text{CH}_3\text{CHF}_2$ ), TG 143a (Trifluorethan,  $\text{CH}_3\text{CF}_3$ ) und TG 161 (Fluorethan,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$ ) zu nennen.

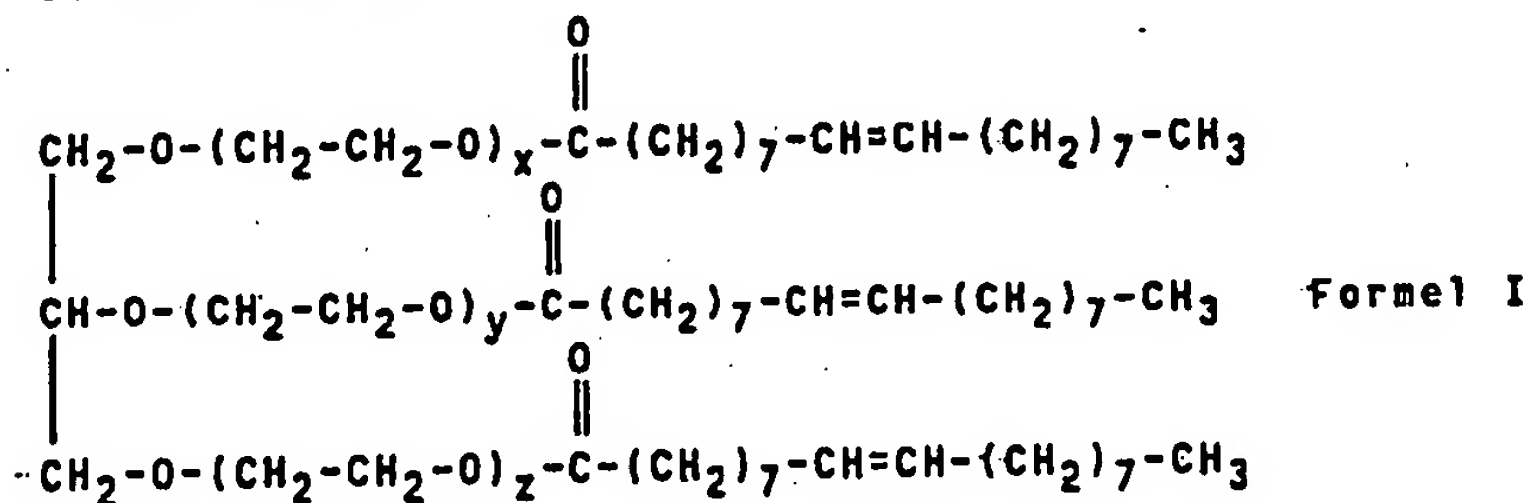
Nachteilig an diesen Treibmitteln ist allerdings, daß zu ihrer Verwendung erforderliche Suspensionsstabilisatoren und Ventilschmiermittel nicht in ausreichendem Maße in ihnen löslich sind. So erfordert die Verwendung von TG 134a etwa 25 % Ethanol, um das bisher in Aerosol-suspensionen verwendete Sorbitantriöleat (Span®85) in ausreichendem Maße zu lösen (s. EP 372 777 A 2). Beispielsweise können noch folgende Verbindungen verwendet werden: mehrwertige Alkohole wie zum Beispiel Glycerol, Ester wie zum Beispiel Ethylacetat, Ketone wie zum Beispiel Aceton und Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Hexan und Heptan, Pentan und auch Isopropanol. Nachteilig bei einer derartig hohen Konzentration ist, daß es zu Auflösungserscheinungen für den in der Suspension befindlichen Wirkstoff kommen kann und damit die Gefahr des Teilchenwachstums besteht. Wachsen beim Lagern einer derartigen Suspension die Wirkstoffteilchen über eine Größe von 10 µm, so kann es einerseits zu Verstopfungen des Aerosolventils, auf der anderen Seite aber zu einer Wirkungsverringerung bis zu Unwirksamkeit des Aerosols kommen, da die Wirkstoffpartikel aufgrund ihrer Größe nicht mehr in der Lage sind, tiefere Lungenabschnitte zu erreichen.

Es besteht also ein dringender Bedarf nach Substanzen, die

- physiologisch verträglich sind
- technologisch geeignet sind, Aerosolsuspensionen von TG 134a oder TG 227 zu stabilisieren sowie die Funktion des Dosierventils zu verbessern
- in TG 134a oder TG 227 ohne oder unter Anwendung geringster Mengen anderer physiologisch verträglicher Lösungsvermittler löslich sind
- geschmacklich akzeptabel sind.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat eine Substanz mit den eben erwähnten erforderlichen Eigenschaften darstellt (Handelsname "Tagat® T0"; Hersteller: Goldschmidt, Essen)

Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat hat folgende Strukturformel:



wobei gilt:  $x+y+z = 20 - 30$

Der HLB-Wert beträgt 11,3; die Hydroxylzahl liegt zwischen 18 und 33; die Säurezahl erreicht höchstens 2; die Verseifungszahl liegt zwischen 75 und 90 und die Jodzahl zwischen 34 und 40.

Die Hydroxylzahl wurde nach DGF-C-V 17a, die Säurezahl nach DGF-C-V 2, die Verseifungszahl nach DGF-C-V 3 und die Jodzahl nach DGF-C-V 11 bestimmt. Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat ist eine bernsteinfarbige Flüssigkeit.

Polyoxyethylen-glyceryl-trioleat ist

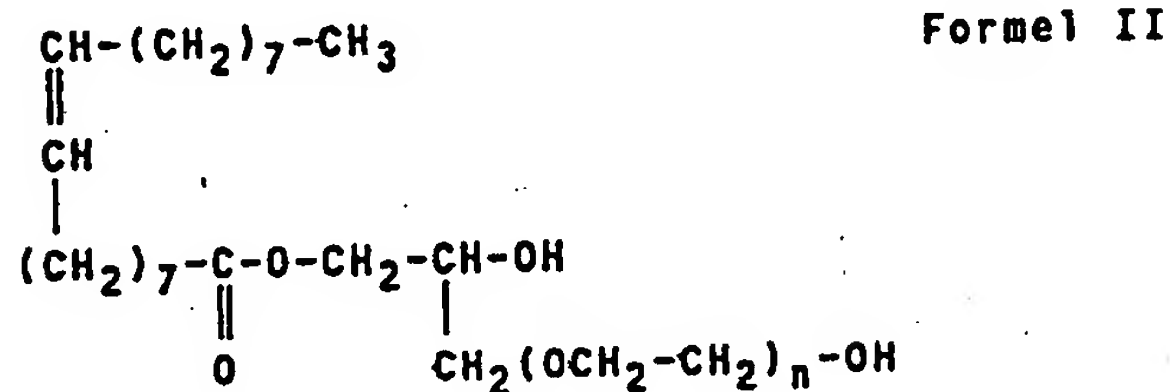
- physiologisch verträglich (vergleichbar mit Sorbitantrioleat (= Span®85))
- technologisch geeignet, Aerosolsuspension von TG 134a und/oder TG 227 zu stabilisieren sowie die Funktion des Dosierventils zu verbessern.
- in TG 134a bzw. TG 227 löslich unter gleichzeitiger Anwesenheit von weniger als 1-2 % Ethanol oder vergleichbarer Alkohole
- geschmacklich akzeptabel

Weitere, als Suspensionsstabilisatoren geeignete Verbindungen, die die vorstehend erwähnten Eigenschaften aufweisen sind:

- Tagat®0

Tagat®0 ist chemisch ein  
Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat.

Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat hat folgende Strukturformel:



wobei n: ca. 30.

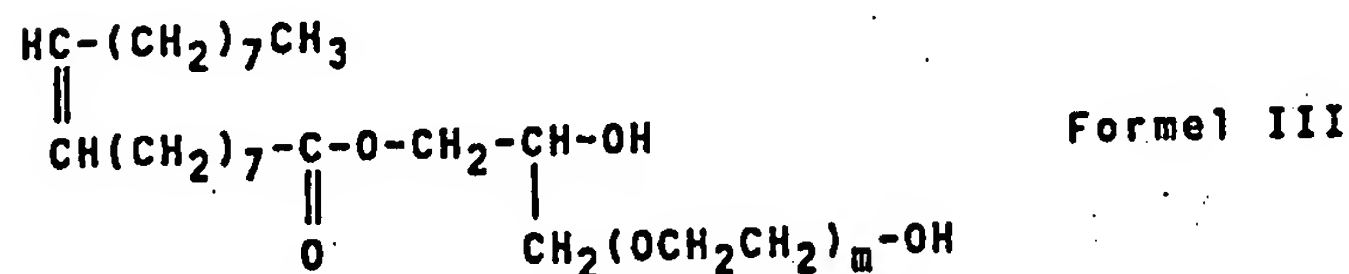


Der HLB-Wert beträgt 16.4; die Hydroxylzahl liegt zwischen 50 und 65; die Säurezahl erreicht höchstens 2; die Verseifungszahl liegt zwischen 30 und 45 und die Jodzahl zwischen 15 und 19.

- Tagat®02

Tagat®02 ist chemisch ein Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat.

Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat hat folgende Strukturformel



m: ca. 20.

Der HLB-Wert beträgt 15.0; die Hydroxylzahl liegt zwischen 70 und 85; die Säurezahl erreicht höchstens 2; die Verseifungszahl liegt zwischen 40 und 55 und die Jodzahl zwischen 21 und 27.

Das Lösungsvermögen einer Mischung von TG 134a oder TG 227 mit 1-2 % Ethanol für die üblichen Wirksubstanzen ist derartig gering, daß es keine Rolle für ein mögliches Kristallwachstum der Wirkstoffe spielt. Die bisher in Handelspräparaten eingesetzten Suspensionsstabilisatoren hatten einen HLB-Wert von

unter 5 (z.B. Span 85: HLB = 1.8) und liegen damit im Bereich der W/O-Emulgatoren. (Vofgt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Weinheim, 1987, S. 332) Es ist daher überraschend, daß eine Substanz wie Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat, Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat und Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat mit einem HLB-Wert von 11.3 bis 16.4 für diesen Zweck geeignet ist.

Die eingesetzte Menge an Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat, Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat und Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat bezogen auf eine eingesetzte Menge Wirkstoff beträgt beispielsweise zwischen 0,3 und 8000, insbesondere 5 und 4000 und besonders bevorzugt zwischen 15 und 2500 Gewichts %.

Als Wirkstoffe können eingesetzt werden:

Analgetika, Antiallergika, Antibiotika, Anticholinergika, Antihistaminika, antiinflammatorisch wirkende Substanzen, Antitussiva, Bronchodilatatoren, Diuretika, Enzyme, Herz-Kreislauf wirksame Substanzen, Hormone, Proteine und Peptide. Beispiele für Analgetika sind Codein, Diamorphin, Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl, Morphin; Beispiele für Antiallergika sind Cromo-glicinsäure, Nedocromil; Beispiele für Antibiotika sind Cephalosporine, Fusafungin, Neomycin, Penicilline, Pentamidin, Streptomycin, Sulfonamide, Tetracycline; Beispiele für Anticholinergika sind Atropin, Atropinmethonitrat, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Trosplumchlorid; Beispiele für Antihistaminika sind Azelastin, Flezelastin, Methapyrilen; Beispiele für antiinflammatorisch wirksame Substanzen sind Beclomethason, Budesonid, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Tipredane, Triamcinolon; Beispiele für Antitussiva sind Narcotin, Noscapin; Beispiele für Bronchodilatatoren sind Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Ephedrin, Epinephrin, Formoterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoprenalin, Isoproterenol, Metaproterenol, Orciprenalin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolobuterol; Beispiele für Diuretika sind Amilorid, Furosemid; ein Beispiel für Enzyme ist Trypsin; Beispiele für Herz-Kreislauf wirksame Substanzen sind Diltiazem und Nitroglycerin; Beispiele für Hormone sind Cortison, Hydrocortison, Prednisolon; Beispiele für Proteine und Peptide sind Cyclosporine, Cetrorelix, Glucagon, Insulin. Weitere Wirkstoffe, die eingesetzt werden können, sind Adrenochrom, Colchicin, Heparin, Scopolamin.

Es können auch Kombinationen der vorstehend aufgeführten Substanzen eingesetzt werden.

Die beispielhaft angeführten Wirkstoffe können als freie Basen oder Säuren oder als pharmazeutisch verträgliche Salze eingesetzt werden. Als Gegenionen können beispielsweise physiologisch verträgliche Erdalkali- oder Alkalimetalle oder Amine sowie beispielsweise Azetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Hydrogencarbonat, Hydrogentartrat, Bromid, Chlorid, Iodid, Karbonat, Citrat, Fumarat, Malat, Maleat, Gluconat, Lactat, Pamonat, Hydroxynaphtoat und Sulphat eingesetzt werden. Es können auch Ester eingesetzt werden, zum Beispiel Acetat, Acetonid, Propionat, Dipropionat, Valerat.

Die Menge an Tagat<sup>(R)</sup>TO, Tagat<sup>(R)</sup>O oder Tagat<sup>(R)</sup>O<sub>2</sub>, bezogen auf die Gesamtmischung, zusammengesetzt aus Wirkstoffen, Treibgas oder Treibgasgemischen, gegebenenfalls Hilfsstoffen, beträgt beispielsweise 0,01 Gew.% - 5 Gew.%, insbesondere 0,2 Gew.% - 2,5 Gew.% und besonders bevorzugt 0,75 Gew.% - 1,5 Gew.%.

Der Zusatz von Cosolventien ist möglich, beispielsweise aliphatische Alkohole mit 2 bis 6 C-Atomen oder deren Ester oder Ketone oder Polygole. Beispiele sind Ethanol, Isopropanol, Proylenglykol, Aceton, Essigsäureethylester, n-Propanol, vorzugsweise Ethanol und Isopropanol.

Die Menge an Ethanol oder Isopropanol, bezogen auf die Gesamtmischung, beträgt zwischen 0 Gew.% bis 10 Gew.%, insbesondere 0,1 Gew.% bis 2 Gew.% und besonders bevorzugt 0,2 Gew.% bis 1 Gew.%.

Der Zusatz weiterer grenzflächenaktiver Substanzen, wie beispielsweise in EP 0 372 777 aufgeführt, ist selbstverständlich möglich.

Die Suspendierung der Wirkstoffe kann entweder erfolgen bei normalem Luftdruck, wobei das Suspensionsmedium auf niedrige Temperaturen abgekühlt werden muß (zum Beispiel - 35°C bis - 55°C) oder innerhalb eines Druckgefäßes, wobei bei Normaltemperaturen (Raumtemperatur 15° bis 25°C) gearbeitet werden kann.

Die Suspension wird homogenisiert und anschließend in Druckdosen abgefüllt, die mit einem Dosierventil verschlossen sind oder anschließend verschlossen werden.

**Beispiel 1**

1000 g 2H-Heptafluorpropan (= Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa  $-55^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung aus aus 11,7 g Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat (Handelsname: Tagat® T0, Goldschmidt AG) in 11,7 g absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden 16,8 g mikronisierte Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 8,4 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid sowie 0,9 g mikronisiertes Saccharin-Natrium und 6,75 g Pfefferminzöl zugesetzt und die entstandene Suspension intensiv homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1170,0 g aufgefüllt und sodann in Metall Dosen abgefüllt, die mit Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 50 µl der Suspension freisetzen. Pro Hub werden damit 1 mg Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 0,5 mg Reproterolhydrochlorid freigesetzt.

**Beispiel 2**

1000 g 2H-Heptafluorpropan (= Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa  $-55^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung aus aus 11,7 g Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat (Handelsname: Tagat® O, Goldschmidt AG) in 11,7 g absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden 16,8 g mikronisierte Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 8,4 g



mikronisiertes Reproterolhydrochlorid sowie 0,9 g mikronisiertes Saccharin-Natrium und 6,75 g Pfefferminzöl zugesetzt und die entstandene Suspension intensiv homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1170,0 g aufgefüllt und sodann in Metall Dosen abgefüllt, die mit Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 50 µl der Suspension freisetzen. Pro Hub werden damit 1 mg Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 0,5 mg Reproterolhydrochlorid freigesetzt.

### Beispiel 3

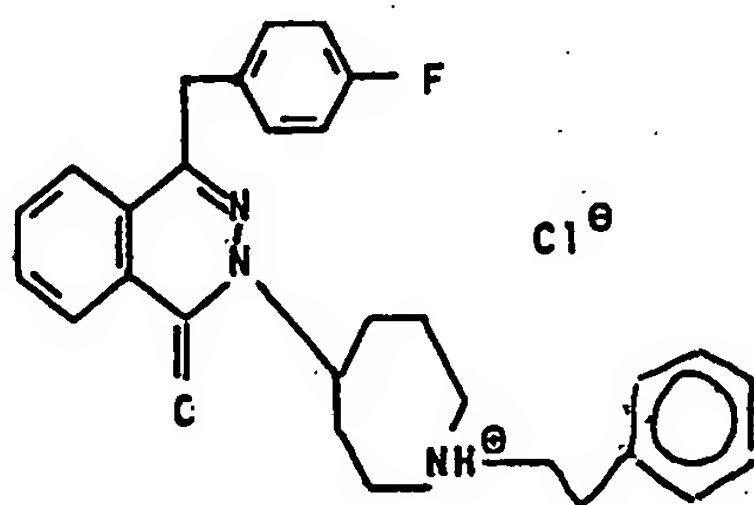
1000 g 2H-Heptafluorpropan (= Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa -55°C abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung aus aus 11,7 g Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat (Handelsname: Tagat® 02, Goldschmidt AG) in 11,7 g absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden 16,8 g mikronisierte Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 8,4 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid sowie 0,9 g mikronisiertes Saccharin-Natrium und 6,75 g Pfefferminzöl zugesetzt und die entstandene Suspension intensiv homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1170,0 g aufgefüllt und sodann in Metall Dosen abgefüllt, die mit Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 50 µl der Suspension freisetzen. Pro Hub werden damit 1 mg Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 0,5 mg Reproterolhydrochlorid freigesetzt.

**Beispiel 4**

Es wird gearbeitet wie in Beispiel 1, jedoch wird statt 16,8 g mikronisierter Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 8,4 g mikronisiertem Reproterolhydrochlorid 16,8 g mikronisiertes D-18024 eingesetzt.

Pro Hub werden damit 1 mg D-18024 freigesetzt.

D-18024 hat folgende Strukturformel:



D-18024 trägt den INN Flezelastinhydrochlorid.

**Beispiel 5**

Es wird gearbeitet wie in Beispiel 1, jedoch wird statt 16,8 g mikronisiertem Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz, 8,4 g mikronisiertem Reproterolhydrochlorid, 0,9 g mikronisiertem Saccharin-Natrium und 6,75 g Pfefferminzöl 4,2 g mikronisiertes Budesonid eingesetzt. Ein Hub enthält 0,25 mg Budesonid.

**Beispiel 6**

1000 g Heptafluorpropan (=Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa -55° C abgekühlt und unter Rühren mit einer Mischung aus 11,7 g Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat (Handelsname: Tagat<sup>(R)</sup> T0, Goldschmidt AG) und 6,75 g Dentomint PH 799 959 (Hersteller: Haarmann und Reimer, Holzminden) versetzt. Unter weiterem Rühren und Kühlen werden 16,8 g mikronisierte Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 8,4 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid sowie 0,9 g mikronisiertes Saccharin-Natrium zugesetzt und die entstehende Suspension intensiv homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1170,0 g aufgefüllt und sodann in Metalldosen abgefüllt, die mit Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 50 µl der Suspension freisetzen. Pro Hub werden damit 1 mg Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und 0,5 mg Reproterolhydrochlorid freigesetzt.

## Patentansprüche

1. Aerosol-Druckgaspackungen zur Verabreichung von biologisch aktiven Substanzen, dadurch gekennzeichnet,  
daß Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat gemäß Formel I als Suspensionsstabilisator und/oder Ventilschmiermittel verwendet wird.
2. Aerosol-Druckgaspackungen zur Verabreichung von biologisch aktiven Substanzen, dadurch gekennzeichnet,  
daß Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat gemäß Formel II als Suspensionsstabilisator und/oder Ventilschmiermittel verwendet wird.
3. Aerosol-Druckgaspackungen zur Verabreichung von biologisch aktiven Substanzen, dadurch gekennzeichnet,  
daß Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat gemäß Formel III als Suspensionsstabilisator und/oder Ventilschmiermittel verwendet wird.
4. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß der Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat-Anteil gemäß Formel I, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung zwischen 0,01 und 5 Gewichts% liegt.

5. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat-Anteil gemäß Formel I, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung, zwischen 0,2 und 2,5 Gewichts% liegt.
6. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat-Anteil gemäß Formel I, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung, zwischen 0,75 und 1,5 Gewichts% beträgt.
7. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat-Anteil gemäß Formel II, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung zwischen 0,01 und 5 Gewichts% liegt.
8. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat-Anteil gemäß Formel II, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung zwischen 0,2 und 2,5 Gewichts% liegt.
9. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyoxyethylen-30-glyceryl-monooleat-Anteil gemäß Formel II, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung zwischen 0,75 und 1,5 Gewichts% liegt.

10. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß der Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat-  
Anteil gemäß Formel III, bezogen auf das  
Gesamtgewicht der Mischung,  
zwischen 0,01 und 5 Gewichts% liegt.
11. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß der Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat-  
Anteil gemäß Formel III, bezogen auf das  
Gesamtgewicht der Mischung,  
zwischen 0,2 und 2,5 Gewichts% liegt.
12. Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß der Polyoxyethylen-20-glyceryl-monooleat-  
Anteil gemäß Formel III, bezogen auf das  
Gesamtgewicht der Mischung,  
zwischen 0,75 und 1,5 Gewichts% liegt.



13. Aerosol-Druckgaspackungen  
gemäß Anspruch 1 bis 12,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß als Treibmittel TG 227 und/oder TG 134a  
verwendet wird.
14. Verfahren zur Herstellung von  
Aerosol-Druckgaspackungen gemäß Anspruch 1 bis 12,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß als Treibmittel TG 227 und/oder TG 134a  
verwendet wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 93/00496

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 5 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.CL. 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,8 705 210 (BURGHART KURT) 11 September 1987 see claim 1	1-12
Y	WO,A,8 705 211 (BURGHART, KURT) 11 September 1987 see claim 1	1-12
Y	EP,A,0 203 211 (CHEMISCH ADVIESBUREAU) 3 December 1986 see claim 1 see page 2, line 1 - line 29 see example 1	1,4-6
Y	JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE Vol. 28, No. 2, 1973, BRUXELLES (BE) pages 209 - 216 I. DONTCHEVA, ET AL. 'étude comparée de l'effet stabilisant des substances tension-actives sur des systèmes dispersés hétérogènes', see the whole document	2,3,7-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 1993 (03.05.93)

Date of mailing of the international search report

21 May 1993 (21.05.93)

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9300496  
SA 71302

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 03/05/93.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8705210	11-09-87	AU-B- 601176	06-09-90
		AU-A- 7127887	28-09-87
		EP-A,B 0259383	16-03-88
		JP-T- 63503303	02-12-88
		US-A- 4863720	05-09-89
WO-A-8705211	11-09-87	AU-B- 597049	24-05-90
		AU-A- 7127987	28-09-87
		CA-A- 1293929	07-01-92
		DE-A- 3775960	27-02-92
		EP-A,B 0240484	07-10-87
		JP-T- 63503304	02-12-88
		US-A- 4869899	26-09-89
EP-A-0203211	03-12-86	ZA-A- 8701721	31-08-87
		JP-A- 61293918	24-12-86
		US-A- 5032408	16-07-91

EPO FORM P0019

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>		
Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
Y	WO,A,8 705 210 (BURGHART KURT) 11. September 1987 siehe Anspruch 1 ---	1-12
Y	WO,A,8 705 211 (BURGHART, KURT) 11. September 1987 siehe Anspruch 1 ---	1-12
Y	EP,A,0 203 211 (CHEMISCH ADVIESBUREAU) 3. Dezember 1986 siehe Anspruch 1 siehe Seite 2, Zeile 1 - Zeile 29 siehe Beispiel 1 --- -/--	1,4-6
<p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p><sup>A</sup> Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p><sup>E</sup> Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p><sup>L</sup> Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p><sup>O</sup> Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p><sup>P</sup> Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p><sup>T</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p><sup>X</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p><sup>Y</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p><sup>A</sup> Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHIEDNIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
03.MAI 1993	21.05.93	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	VENTURA AMAT A.	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE Bd. 28, Nr. 2, 1973, BRUXELLES (BE) Seiten 209 - 216 I. DONTCHEVA, ET AL. 'etude comparee de l'effet stabilisant des substances tensio-actives sur des systemes disperses heterogenes' siehe das ganze Dokument</p>	2,3,7-12

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9300496  
SA 71302

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

03/05/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8705210	11-09-87	AU-B- 601176	06-09-90
		AU-A- 7127887	28-09-87
		EP-A, B 0259383	16-03-88
		JP-T- 63503303	02-12-88
		US-A- 4863720	05-09-89
WO-A-8705211	11-09-87	AU-B- 597049	24-05-90
		AU-A- 7127987	28-09-87
		CA-A- 1293929	07-01-92
		DE-A- 3775960	27-02-92
		EP-A, B 0240484	07-10-87
		JP-T- 63503304	02-12-88
		US-A- 4869899	26-09-89
		ZA-A- 8701721	31-08-87
EP-A-0203211	03-12-86	JP-A- 61293918	24-12-86
		US-A- 5032408	16-07-91

EPO FORM P073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82